

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

Trabajo de Fin De Grado

Curso 2016/2017

EL ESTRÉS GESTACIONAL Y SUS CONSECUENCIAS

***Alumna:* María Fontana Francesca Elia**

***Tutor:* Prof. Dr. Juan Luis Blázquez Arroyo**

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	3
<i>1 Introducción</i>	4
<i>2 Justificación</i>	5
<i>3 Objetivos</i>	7
<i>4 Material y métodos</i>	8
<i>4.1 Estrategia de búsqueda</i>	8
<i>4.2 Criterios de inclusión y exclusión</i>	8
<i>5 Resultados</i>	9
<i>5.1 Análisis numérico</i>	9
<i>5.2 Análisis descriptivo</i>	10
<i>6 Discusión</i>	13
<i>6.1 Contexto</i>	13
<i>6.2 Fisiopatología del estrés y eje HPA</i>	13
<i>6.3 Mecanismos de protección y su alteración</i>	15
<i>6.4 Cambios epigenéticos</i>	16
<i>6.5 Consecuencias sobre el feto</i>	17
<i>7 Conclusiones</i>	20
<i>8 Bibliografía</i>	22
<i>Anexo 1</i>	24

Resumen

La vida intrauterina puede ser considerada como el período más sensible de nuestra existencia, en el que incluso pequeños cambios podrían afectar el desarrollo de nuestros sistemas corporales. La acción materna y placentaria son las encargadas de protegernos de los posibles efectos perjudiciales, haciendo del ambiente uterino nuestro lugar seguro. Indispensable para esta protección es la intercomunicación madre-feto que crea un enlace indisoluble entre los dos individuos. Sin embargo, hoy sabemos que las vivencias negativas de la madre podrían transferirse al feto, que se vería en parte desprotegido y expuesto a situaciones adversas. En este Trabajo Fin de Grado revisamos el papel del estrés materno como amenaza del equilibrio fisiológico gestacional y sus repercusiones a nivel fetal. La alteración de la fisiología normal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HPA) sería la encargada principal de las modificaciones a nivel sistémico. El estrés desencadena una serie de cambios tanto en el organismo materno como en su descendencia, dando como resultado la predisposición a diferentes patologías. Actualmente muchos estudios están investigando los mecanismos implicados en estos cambios, y las evidencias conceden un papel muy relevante a la epigenética. En esta revisión bibliográfica nos centramos en las consecuencias del estrés gestacional, intentando explicar su principal mecanismo.

1. Introducción

La natural complejidad de la gestación siempre ha despertado gran interés por ser uno de los procesos fisiológicos más espectaculares. Esta complejidad no se basa solo en el desarrollo de un nuevo individuo en el cuerpo materno, sino además en una indispensable y continua comunicación recíproca madre-feto. La constante interacción genera un enlace entre los dos organismos, teniendo lugar un mecanismo dinámico de influencia recíproca. Principalmente será la madre que comunicará activamente a su feto las vivencias tanto positivas como negativas que marcarán su desarrollo. Los cambios que tendrán lugar en la fisiología materna serán transmitidos al feto, caracterizando el proceso de programación fetal.

Muchos estudios hoy en día afirman que el ambiente gestacional es crucial para el desarrollo fetal, y el estrés prenatal es uno de los estímulos capaces de dejar una huella en el proceso de formación de la descendencia (1). La presencia de esta situación adversa durante la evolución fetal puede actuar sobre órganos específicos modificando su función y organización, y generando vías alternativas. Por ejemplo es lo que ocurre en el cerebro mediante la neuroplasticidad. Hay teorías que apoyan la posibilidad de que estas vías alternativas puedan conferir ventajas evolutivas. En tal caso el individuo sería capaz de reaccionar adecuadamente frente a estímulos similares en la vida postnatal. La adaptación a estos cambios podría adoptar un valor evolutivo de la especie frente al estrés.

En cambio, la mayor parte de los estudios demuestran que la incompatibilidad entre las características del ambiente gestacional y las de las fases tardías de la vida podrían desembocar en una desadaptación al contexto, generando una mayor vulnerabilidad para estados fisiopatológicos (1–3).

El estrés materno se acompaña de una afectación global a nivel emocional, comportamental y fisiológico mediante cambios que afectan principalmente al eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA) y al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (4,5). Estas alteraciones influyen la fisiología fetal alterando a su vez su eje HPA (responsable principal de la multitud de efectos en la descendencia, siendo el regulador de numerosos procesos biológicos) y otros mecanismos acompañantes menos conocidos. Todos estos cambios, que actúan mediante diferentes vías, llevan a consecuencias de tipo neurológico, endocrinológico, metabólico y cardiovascular (4,6,7).

¿Pero cómo actúa el entorno sobre la alteración fenotípica? En realidad gran parte de estos estados fisiopatológicos se explican mediante la acción de un mecanismo indirecto sobre el genotipo. La alteración del eje HPA (principal factor regulador) es capaz de modificar la activación o desactivación de algunos genes. No se trata de una modificación estructural de la secuencia nucleotídica, sino de un cambio en la expresión genética. Uno de los mayores mecanismos que actúan sobre la programación prenatal es entonces la epigenética (8–10).

Actualmente el aumento de patologías cardiovasculares, metabólicas, endocrinológicas y neurológicas en la infancia está demostrando una mayor predisposición a estas enfermedades en edades tempranas. Este incremento sugiere una asociación entre la vulnerabilidad a patologías y los factores influyentes en el periodo prenatal, como es el caso del estrés en el embarazo (11).

2. Justificación

En los últimos años la neurociencia está mostrando que uno de los periodos en que somos más vulnerables es mientras estamos todavía en el útero. Y es precisamente en este tiempo cuando tienen lugar algunos procesos críticos del desarrollo del sistema nervioso, incluyendo la generación de las células nerviosas (neurogénesis), la migración neuronal y el establecimiento de muchas de las conexiones (sinaptogénesis). Dada la complejidad de

estos procesos, no es de extrañar que pequeñas perturbaciones de los mismos puedan tener consecuencias importantes a largo plazo, como se ha demostrado para una amplia gama de agentes (por ejemplo, alteraciones nutricionales u hormonales, radiaciones, toxinas, fármacos o infecciones).

En el presente Trabajo Fin de Grado vamos a centrar nuestra atención en una fuente de trastornos menos discutida pero no menos relevante: la influencia del estrés materno y sus efectos en la descendencia a largo plazo. Algunos de los datos más antiguos e interesantes sobre el impacto potencial del estrés prenatal provienen de estudios epidemiológicos sobre acontecimientos catastróficos documentados históricamente. Múltiples estudios han demostrado que los descendientes nacidos durante o poco después de dichos eventos tienen un mayor riesgo de desarrollar psicopatologías. Así por ejemplo, se ha observado un mayor riesgo de depresión y esquizofrenia entre los individuos cuyas madres experimentaron desastres naturales, guerra y duelo mientras estaban embarazadas. Estas observaciones allanaron el camino para una investigación más rigurosa, tanto en animales como humanos, que explorase el impacto del estrés materno en la descendencia. Hoy sabemos que la depresión, la ansiedad y el estrés psicológico guardan una relación estrecha con trastornos del cortisol materno y con la regulación anómala del eje HPA en la descendencia. De hecho, las evidencias sugieren que la relación entre el estrés prenatal y un desarrollo neural alterado puede ser un presagio de un buen número de trastornos psiquiátricos. Además, parece que no sólo el tipo de estrés, sino también la magnitud y el momento del efecto estresante pueden afectar en gran medida las consecuencias.

La pregunta que nos hemos hecho es: ¿cómo pueden las experiencias prenatales condicionar o predisponer a ciertas enfermedades en el adulto? Como desarrollaremos más adelante, un mecanismo esencial por el cual el estrés prenatal puede afectar al resultado de estos procesos a largo plazo es mediante cambios epigenéticos que afectarían al cerebro en desarrollo. En este caso nos referimos a las modificaciones del ADN y sus proteínas asociadas mediante procesos como la metilación y la desmetilación de ciertas bases o aminoácidos. Estos cambios pueden aumentar o disminuir la expresión génica, transitoriamente o por periodos prolongados de tiempo. Los estudios con diferentes animales han identificado cambios epigenéticos en respuesta al estrés *in utero*.

En resumen, el desarrollo del cerebro es un proceso indescritiblemente complejo que tiene lugar tanto en la vida prenatal como postnatal, hasta alcanzar un órgano maduro integrado por miles de millones de neuronas que forman innumerables conexiones

neuronales. El estrés prenatal puede afectar críticamente a este proceso alterando el equilibrio preciso necesario para el desarrollo y por lo tanto predisponiendo a patología. La naturaleza, la intensidad y el momento del efecto estresante pueden causar distintas respuestas en el cerebro en desarrollo, predisponiendo a la enfermedad en grado variable. Las evidencias de los últimos años sugieren que la psicopatología puede comenzar incluso antes de lo que comúnmente reconocemos, y algunas de las enfermedades pueden necesitar ser redefinidas como trastornos del neurodesarrollo (12).

3. Objetivos

Planteado el problema que tratamos de analizar, resulta evidente que hacen falta más estudios que investiguen la dinámica compleja entre los factores estresantes ambientales, el genoma y su expresión *in utero*. Este es nuestro objetivo genérico: el profundizar en el conocimiento de las consecuencias del estrés prenatal sobre el desarrollo de distintos sistemas corporales de la descendencia y sus posibles repercusiones en la patología y la conducta.

Este objetivo general se podría concretar en los siguientes objetivos concretos:

I.- Efectuar una revisión sistemática sobre las publicaciones que en la última década abordaron el problema del estrés prenatal y sus consecuencias, tanto en humanos como en animales experimentales.

II.- Analizar los mecanismos a través de los cuales el estrés se traduce en trastornos del desarrollo y/o la conducta. En este aspecto, dado el gran número de publicaciones, nos centraremos en las alteraciones del eje HPA debidas a modificaciones epigenéticas.

4. Material y métodos

4.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en las bases de datos PubMed y Web of Science. El primer rastreo tuvo lugar en Septiembre 2016 y el último en Abril 2017. Se han utilizado varias palabras claves juntándolas con sus respectivos sinónimos para sucesivamente crear intersecciones entre los varios términos. Los operadores booleanos han permitido realizar estas operaciones elevando el nivel de complejidad de la estrategia de búsqueda, y aumentando su sensibilidad y especificidad. También se ha incluido el uso de descriptores médicos (MeSH). Los campos de búsqueda de las varias palabras han sido fundamentalmente el título y el resumen, y solo en un caso el subtítulo.

En la estrategia se han combinado los siguientes términos en inglés: “estrés materno” [título/resumen] o “estrés materno psicosocial” [título/resumen] o “estrés prenatal” [título/resumen] o “estrés perinatal” [título/resumen] o “sufrimiento psicológico materno” [título/resumen] o (“embarazo” [título/resumen] o “embarazo” [Mesh]) y (“estrés psicológico” [título/resumen] o “estrés psicológico” [Mesh]) o “Complicaciones Embarazo/fisiopatología” [Mesh]. Todos estos términos se han unido a otros como (“Feto/complicaciones” [Mesh] o (“feto” [título/resumen] o “feto” [Mesh]) y “estrés” [título/resumen]) o (“feto” [título/resumen] o “feto” [Mesh]) y (“consecuencias” [subtítulo] o “consecuencias” [título/resumen])). Con la unión de todas las palabras citadas hasta ahora se ha hecho una intersección con “hipotálamo hipófisis adrenal” [título/resumen] o “hipotalámico hipófisis adrenal” [título/resumen] o “eje HPA” [título/resumen] o “sistema hipófisis-adrenal” [MAJR].

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se han tenido en cuenta varios criterios para la selección de los artículos: 1) artículos publicados en los últimos diez años; 2) estudios que fuesen revisiones o revisiones sistemáticas; 3) estudios realizados con animales o humanos.

Además se han excluido los siguientes artículos: 1) no disponibles en versión de texto completo; 2) no redactados en inglés o español; 3) no pertenecientes a revistas clínicas principales o MEDLINE. Una vez analizados los resultados se ha delimitado el tema de trabajo añadiendo ulteriores criterios de exclusión: se han eliminado las revisiones cuyas madres gestantes tuviesen cualquier tipo de patología; uso de alcohol o drogas; alteraciones dietéticas; influencia de cualquier factor tóxico externo considerado como estímulo estresante.

5. Resultados

5.1 Análisis numérico

La primera búsqueda en las dos bases de datos utilizadas nos ha proporcionado un número de 650 estudios en PubMed y 41 en Web of Science, por un total de 691 trabajos. Aplicando los varios criterios de selección (como se muestra en la Fig. 1) hemos ido reduciendo el número de resultados: después de haber seleccionado los estudios publicados en los últimos diez años, nos hemos quedado con 415; se han excluido todos los trabajos que no fueran revisiones o revisiones sistemáticas dando un resultado de 109; sucesivamente se han elegido solo las revisiones disponibles en versión de texto completo por un total de 102 estudios; hemos descartado 2 de ellos por no tener como idioma ni el inglés ni el español, y además se han seleccionado las revisiones publicadas en revistas clínicas principales y en MEDLINE, excluyendo otros 6. Solo hemos encontrado un duplicado y de los 93 estudios resultantes, todos parecen haberse realizado con participantes humanos y experimentación sobre animales. Sucesivamente mediante un análisis sistemático del título y del resumen hemos descartado todas aquellas revisiones no particularmente centradas en nuestro tema de trabajo. En este caso nos referimos a todos los estudios cuyas gestantes tuviesen diferentes tipo de patologías (numerosos los casos con depresión), incluyendo también el uso de sustancias como alcohol u otras drogas, o trastornos de la alimentación. Otro criterio de exclusión se refiere al considerar las sustancias tóxicas externas como factor estresante. Teniendo en cuenta todas estas limitaciones y centrándonos en el concepto de “estrés” como factor endógeno psicológico y psicosocial, hemos eliminado 42 revisiones, obteniendo un resultado de 51 estudios.

A su vez, un análisis más detallado de estos artículos nos ha llevado a eliminar otros 31 de ellos por redundancia de los contenidos tratados. Finalmente el número de revisiones que se han tenido en cuenta para la realización de nuestro trabajo ha sido igual a 20.

5.2 Análisis descriptivo

Mediante una revisión sistemática de las 20 publicaciones (ver anexo 1), hemos hecho una recopilación de las consecuencias del estrés gestacional sobre el feto. Hay que tener presente de todas formas, que en todas ellas nos referimos a un aumento en la predisposición para padecer estas patologías, y no en un acontecimiento cierto.

Agrupando tales consecuencias según aparatos y sistemas, podemos enumerarlas de la siguiente forma:

I. Neuroanatómicas y neurocomportamentales (1–6,8,9,11–17)

- Disminución de la materia gris con principal alteración del hipocampo (5), corteza prefrontal, amígdala (4), corteza premotora, corteza temporal y cerebelo (13); modificación del sistema glutamatérgico en el hipocampo (8); incremento de la amígdala derecha relacionado con la memoria emocional incluyendo miedos, depresión y ansiedad (13,14); alteración de la vía serotoninérgica y de las catecolaminas (15); aumento de la liberación de norepinefrina y epinefrina (5).

- Alteración del comportamiento con tendencia tipo depresiva, aumento de la ansiedad (1,2), problemas emocionales (hiperreactividad emocional), agresividad (3), tendencia a la adicción a drogas, déficit del comportamiento social y reproductor (4,5,8,16); irritabilidad del recién nacido con llanto excesivo y peor temperamento del niño (5).

- Alteración del aprendizaje y de la memoria, de la atención, susceptibilidad a psicopatologías (como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión) y síntomas tipo trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (1,4,8,9,12); disminución de la habilidad verbal, visuoespacial y memoria narrativa (5,14); reducción de la flexibilidad mental y velocidad de procesamiento (11).

- Modificación en la arquitectura del sueño (17).

II. Cardiometabólicas y endocrinológicas (4,6,8,11,14,16,18)

- Intolerancia a la glucosa y diabetes (DM), obesidad, síndrome metabólico (4,8), aumento de la presión sanguínea y dislipemia (11,14,16);
- Alteración de las hormonas androgénicas (testosterona) (18).

III. Alteraciones del sistema inmunitario (4,8,10,13,19)

- Aumento de la respuesta TH2 con consecuente desequilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El incremento de IgE favorecería la aparición de asma y enfermedades autoinmunes (10,13,19), además de la posibilidad de presentar eczema en los dos primeros años de vida (10).
- Aumento de la producción de prostaglandinas (PG) como posible desencadenante de parto prematuro (19).
- Inmunosupresión por la disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos (10).
- Disminución de la colonización de la flora intestinal con aumento de la susceptibilidad a contraer infecciones (10).

IV. Otros parámetros que se alteran en el recién nacido (3,4,6,8,11–14,16,19)

- Prematuridad (4,8,12,13,19)
- Bajo peso al nacer (3,4,6,8,11–14,16)
- Disminución de la circunferencia craneal (12,14)

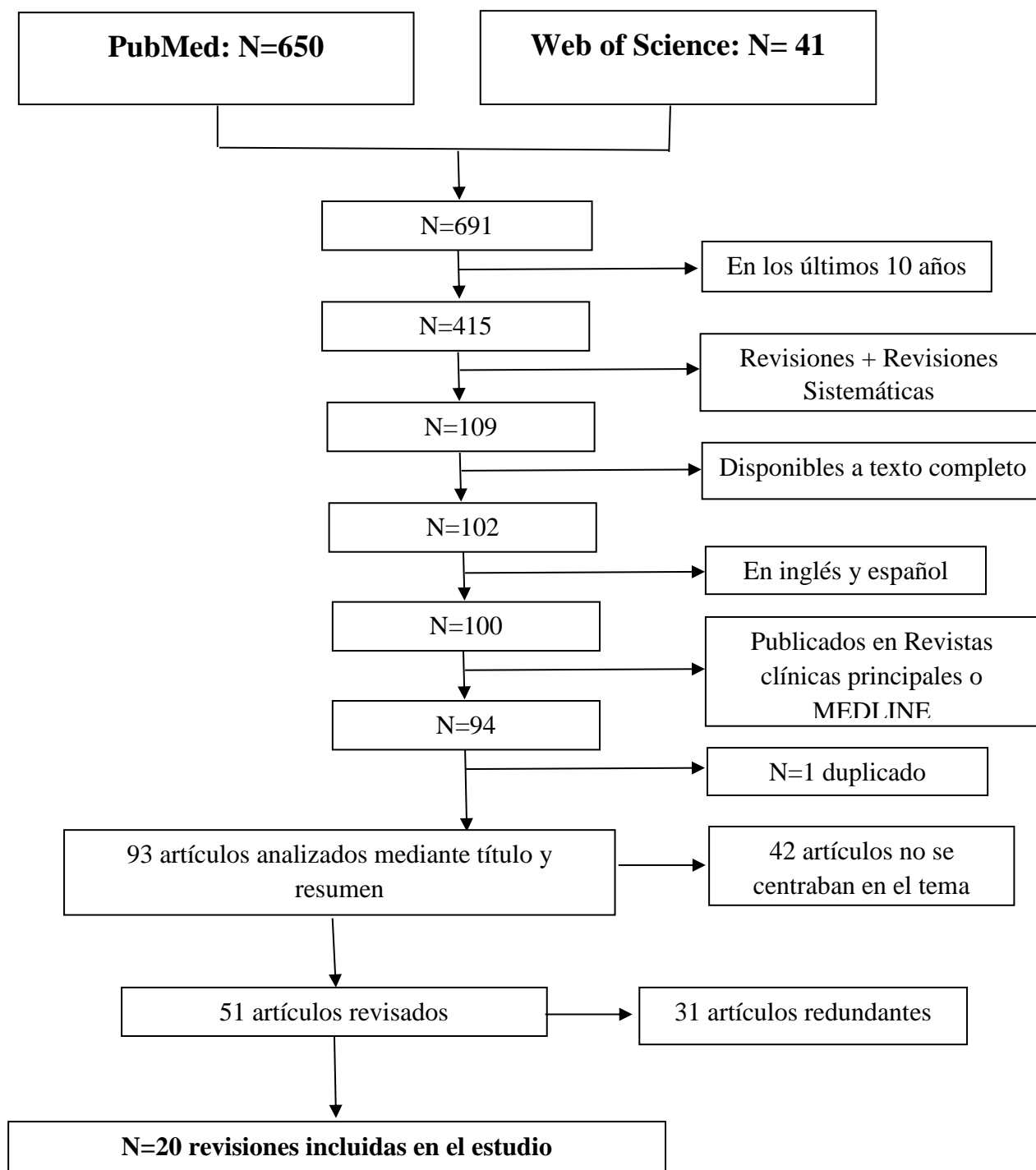


Fig. 1. Diagrama de flujo

6. Discusión

6.1 Contexto

El estrés psicológico o psicosocial hoy en día se puede considerar un factor intrínseco de nuestra sociedad, con lo cual tiene una gran repercusión a nivel de la población. En tal caso también tendremos un incremento de este estímulo durante la gestación.

El estrés prenatal actúa como un fenómeno complejo que afecta a la vez emociones maternas, comportamiento y fisiología mediante diferentes vías. La alteración de la fisiología materna a su vez se transmitirá al feto por varios mecanismos que veremos a continuación (4).

En esta revisión utilizaremos la palabra ‘estrés’ para referirnos tanto al estrés prenatal materno general y específico del embarazo, como a un aumento de la ansiedad.

6.2 Fisiopatología del estrés y eje HPA

Nuestro organismo responde al estrés con un aumento de los niveles de glucocorticoides, y el sistema implicado en la mediación de este efecto es el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HPA).

El estrés estimula el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, responsable de la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por parte de la hipófisis anterior. Finalmente la ACTH se une a sus receptores a nivel de la corteza adrenal de la glándula suprarrenal, aumentando los niveles de cortisol en el torrente sanguíneo. Estos glucocorticoides tienen dos tipos de receptores: de mineralocorticoides (MR) y de glucocorticoides (GR). Mientras los MRs regulan el tono basal del eje HPA, los GRs están involucrados en la respuesta de retroalimentación negativa. Ambos se localizan a nivel del hipocampo, mientras los GRs además se encuentran en NPV del hipotálamo y en la hipófisis anterior. La unión entre el cortisol y sus respectivos receptores en cada uno de estos niveles, pondrá en marcha un mecanismo de inhibición del eje para que los niveles de glucocorticoides en sangre sean los adecuados (4,8,11,12,14,16,17) (*Fig. 2*).

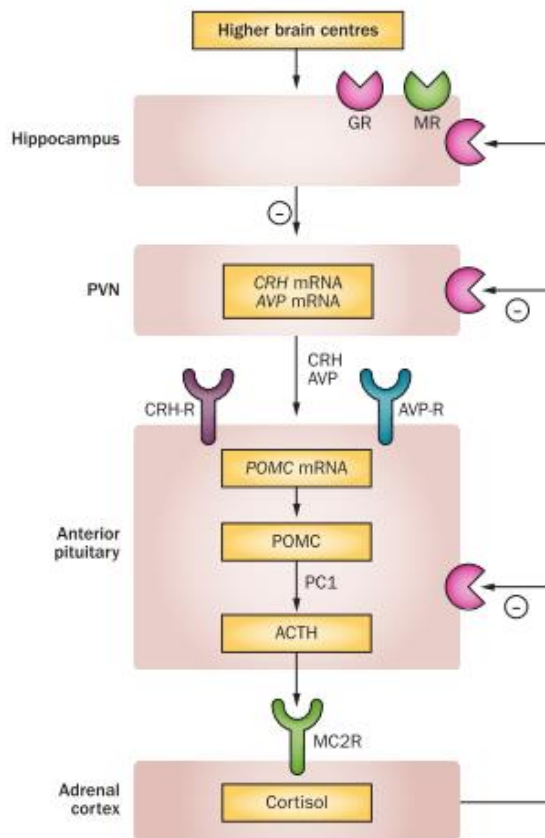


Fig. 2: Tomado de Moisiadis et al. (11)

Durante el embarazo (principalmente en el tercer trimestre), se generan una serie de cambios fisiológicos que tienen como consecuencia un aumento de los niveles de cortisol en sangre de unas tres veces con respecto a los valores habituales. Este aumento es explicado, por un lado por la estimulación de estrógenos, y por otro lado por la liberación de CRH por parte de la placenta sobre todo en el segundo y tercer trimestre. A tal punto se crea un bucle de retroalimentación positiva entre la placenta

y la hipófisis anterior: la CRH secretada por la placenta estimula la hipófisis anterior aumentando los niveles de cortisol en sangre, cuyo cortisol a su vez volverá a estimular la placenta incrementando los niveles de CRH (4,8,12–14,19) (Fig. 3).

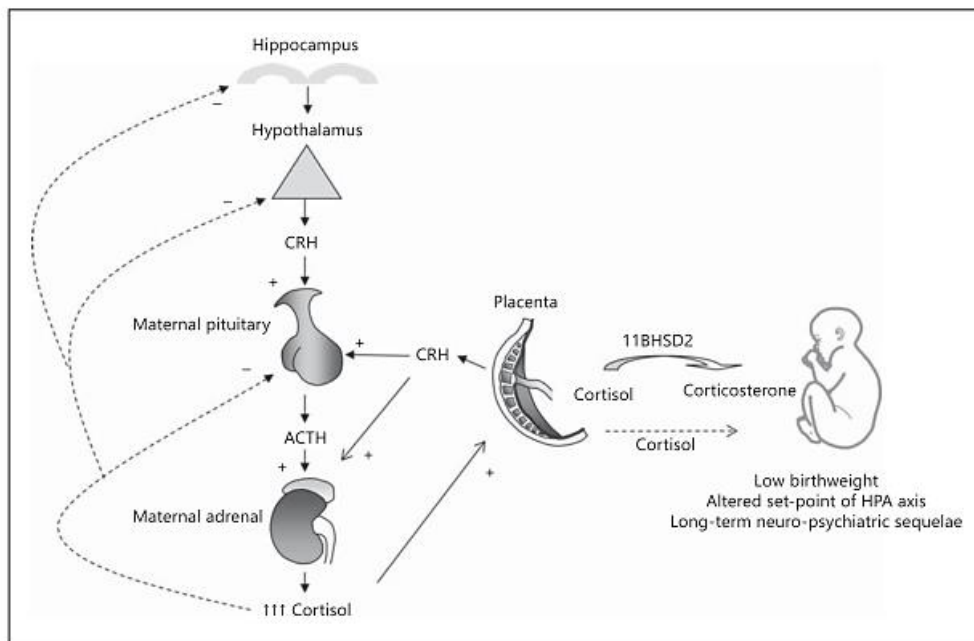


Fig. 3: Tomado de Duthie et al. (12)

6.3 Mecanismos de protección y su alteración

Para proteger al feto frente a este gran aumento de glucocorticoides circulantes, el organismo materno dispone de unos mecanismos de protección. Estos mecanismos de alguna manera intentan disminuir la concentración de cortisol en la circulación fetal.

En primer lugar hay una disminución de la respuesta del eje HPA materno frente al estrés, comparándolo con la reactividad en una mujer no gestante (4).

En segundo lugar el feto es protegido gracias a la presencia de una enzima específica presente en la placenta: la 11β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β HSD2). La actividad de esta enzima es capaz de convertir el cortisol en cortisona inactiva. De esta forma la placenta actuaría como una barrera frente al paso de cortisol al feto (3,4,6,7,12,15,19).

Por otra parte, la acción transportadora de la glicoproteína-P puede ser un ulterior mecanismo que probablemente esté implicado en este proceso de protección fetal. Su expresión tiene lugar en el sincitiotrofoblasto de la placenta y es capaz de reconocer a diferentes sustratos entre los cuales estarían los glucocorticoides. La unión cortisol-glicoproteína-P impediría el paso de este sustrato a la circulación fetal. Incluso se ha visto que la expresión de esta proteína tiene lugar en la barrera hematoencefálica fetal, proporcionando un ulterior nivel de protección para el desarrollo cerebral del feto. Hay estudios que demuestran que en la fase tardía de la gestación disminuyen los niveles de glicoproteína-P a nivel de la placenta, y al mismo tiempo se incrementan en la barrera hematoencefálica fetal. De esta forma podría aumentar el paso de glucocorticoides maternos al feto, indispensables para la maduración de sus órganos, sin tener efectos perjudiciales sobre el desarrollo cerebral (7).

Todos estos mecanismos se pondrían en marcha como respuesta compensatoria frente a las alteraciones fisiológicas producidas por el estrés durante la gestación.

¿Pero qué ocurre cuando el estrés perdura en el tiempo actuando como estímulo crónico? Los estudios analizados hablan de una pérdida de algunos de estos mecanismos de protección y de una alteración de la normal respuesta fisiopatológica al estrés.

La mayor parte de las investigaciones ha asociado la acción crónica del estrés con la hiperactividad mantenida del eje HPA, debido a un fallo en el mecanismo de retroalimentación negativa hormonal (4,6,8,11,16,19). La falta de la regulación de este eje aumentaría considerablemente los niveles de cortisol en sangre, incrementando el riesgo de tener efectos adversos en la descendencia. De tal forma, además de producirse una alteración de la normal fisiología del eje, también perderíamos el primero de los mecanismos de protección antes citados. Se ha demostrado que la desregulación de este eje se explicaría por una disminución de los GRs y MRs a nivel del hipocampo fundamentalmente, y del NPV del hipotálamo. Consecuentemente tendríamos una síntesis continuada de glucocorticoides (6–8,16,17,20).

Pero no es el único proceso que se vería afectado. De hecho, la mayor parte de las publicaciones se basa en una importante alteración de la enzima 11 β HSD2. Parece ser que los altos niveles de glucocorticoides circulantes en el torrente sanguíneo, serían capaces de disminuir la expresión de esta enzima a nivel placentario. Esto conllevaría a una pérdida de la acción protectora de la placenta, considerada como barrera inhibidora de glucocorticoides, y en consecuencia un aumento de cortisol en la circulación fetal (3–8,12,13,15–17,19,20).

Muchas de las publicaciones encontradas sobre este tema intentan aclarar los mecanismos que podrían explicar estas alteraciones, tanto la disminución de los receptores, como la reducción de la enzima 11 β HSD2. Hoy en día las hipótesis más acreditadas se basan sobre la modificación de la epigenética.

6.4 Cambios epigenéticos (1–4,6–10,14,18–20)

Definimos epigenética como el conjunto de mecanismos capaces de poner en relación las interacciones del ambiente con el genotipo, dando como resultados diferentes fenotipos partiendo de la misma secuencia nucleotídica. Como ya citábamos en la introducción, no se trata de cambios estructurales del ADN, sino de modificaciones de la organización de la cromatina regulando la expresión de los genes (8). Los cambios epigenéticos incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas o RNAs no codificantes. El más estudiado en este caso ha sido la metilación del ADN (7). Este cambio actuaría como un interruptor capaz de apagar el gen metilado, silenciándolo y entonces evitando su expresión, quiere decir la traducción de su proteína específica. Este mecanismo

es el que muchos investigadores han asociado a los genes responsables de los receptores de glucocorticoides NR3C1 (19), y también del gen de la enzima 11 β HSD2 (7).

Los responsables de reducir la expresión de estos genes serían entonces los glucocorticoides, capaces de actuar mediante varios mecanismos. El más importante consiste en la unión de este sustrato a un elemento específico de respuesta a glucocorticoides (GRE), presente en la región promotora del gen que se va a metilar (7). En particular hay estudios que han determinado una correlación específica entre el estrés materno psicosocial y la metilación de una isla CpG específica localizada en el exón 1_F de los genes de receptores glucocorticoides NR3C1 (6).

Podemos definir entonces a estos mediadores como los ‘modificadores epigenéticos’ tanto del organismo materno, como de los órganos fetales una vez atravesada la placenta.

6.5 Consecuencias sobre el feto

La presencia de receptores glucocorticoides en muchos tejidos, les permite afectar múltiples funciones fisiológicas como el metabolismo, la presión sanguínea, la homeostasis electrolítica, el aumento de la demanda energética, el sistema inmune, y fundamentalmente el desarrollo cerebral. Así que estas hormonas actúan indirectamente como mediadores de la programación prenatal de varias enfermedades (14).

Los estudios analizados muestran numerosos efectos sobre el feto, cuyos resultados además, muchas veces resultan discordantes. La gran variabilidad existente entre los varios proyectos experimentales, ha sido explicada por los autores por la influencia de múltiples factores a tener en cuenta como: el tipo de estrés sufrido, el periodo de gestación afectado, el sexo de la descendencia, la intensidad del estímulo y la duración del mismo (1,5,9,11).

La multiplicidad de factores dificulta la exposición de los resultados, pero aun así hemos intentado ordenar los efectos más comunes y agruparlos por órganos y sistemas (véase la parte de los Resultados).

En definitiva se han destacado alteraciones neuroanatómicas y neurocomportamentales, cardiometabólicas, del sistema inmunitario y otros factores de riesgo del recién nacido (RN).

Sin duda las que han recibido una mayor investigación hasta el momento, son las consecuencias neuroanatómicas y neurocomportamentales. Hasta se ha comprobado que la acción del estrés es determinante aun antes del desarrollo cerebral (4). Anatómicamente los resultados demuestran una disminución de la materia gris (4,13), y en particular del hipocampo (5). En esta misma estructura ha destacado una disminución de la neurogénesis por cambios epigenéticos (17). La explicación de esta alteración podría ser la metilación del exón IV como regulador del factor neurotrófico, implicado en el proceso de neuroplasticidad (8). Esta modificación se podría asociar por ejemplo a la alteración de la memoria (8) y de la orientación espacial (5), de la habilidad cognitiva (4,5) de problemas en la conducta y en las relaciones sociales (5). Dentro de las asociaciones más frecuentes en la alteración de la conducta nos encontramos fundamentalmente con el aumento del comportamiento ansioso (1,2), tipo depresivo y síntomas de tipo TDAH (1,4,8,9,12). La modificación de la amígdala derecha por ejemplo se ha asociado a alteraciones emocionales, incluyendo también depresión y ansiedad (13,14). Otra predisposición no despreciable es la que se relaciona con las enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor (4,8,12,13,16). Existe una gran asociación entre los trastornos neurocomportamentales y el estrés prenatal, pero todavía se sabe muy poco sobre el mecanismo de acción específico en cada uno de ellos.

El otro gran grupo hace referencia a las modificaciones cardiometabólicas y endocrinológicas, incluyendo la intolerancia a la glucosa y DM, la obesidad, el aumento de la presión sanguínea y la dislipemia. Hablando de forma más amplia citamos el síndrome metabólico (4,6,8,11,14,16,18). Una de las teorías que se han tenido en cuenta al respecto, es la del acortamiento de los telómeros. El estrés actuaría sobre la reprogramación fetal, favoreciendo un acortamiento telomérico al principio de la vida. Podría ser la explicación del aumento de vulnerabilidad a enfermedades metabólicas y de alguna manera hablaríamos de ‘envejecimiento prematuro’ (6,7,13). Aun así esta es solo una de las numerosas teorías que podrían estar relacionadas con las enfermedades cardiometabólicas.

Por otro lado, las hormonas HPA se pueden considerar como importantes reguladoras del sistema inmune. Casi todas sus células tienen receptores para estas hormonas capaces de suprimir su respuesta. De tal forma tendríamos una inhibición de la liberación de citoquinas, de la proliferación linfocitaria y de la fagocitosis, incluyendo además una disminución en la colonización de la flora intestinal y vaginal, con aumento de la predisposición a contraer infecciones (4,10). La alteración de la función inmune

generaría un desequilibrio TH1/TH2 con prevalencia de la respuesta TH2 y aumento de las citoquinas proinflamatorias (10,13,19). La pérdida de este equilibrio daría lugar a un aumento de la predisposición a enfermedades autoinmunes, asma, eccema y mayor riesgo de infecciones (4,8,10,13,14,19).

Pero no todas las consecuencias registradas hablan de alteraciones a largo plazo. También se tienen en cuenta las repercusiones sobre el RN. En particular modo se ha podido establecer una gran relación con la prematuridad, el bajo peso al nacer y la reducción de la circunferencia craneal (3,4,6,8,11–14,16,19). De hecho, estos parámetros, y en particular el bajo peso al nacer, han sido considerados como factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades anteriormente citadas (2).

Los varios ámbitos abarcados nos dan a entender que el eje HPA y el aumento de glucocorticoides no son el único mecanismo implicado en todo este proceso, el cual por sí mismo no podría explicar todas las repercusiones. Esto sugiere la actuación y colaboración de otros sistemas implicados sobre los que se está investigando en la actualidad. Entre estos se podría incluir la colaboración del SNA (2,8,16), otras hormonas como la oxitocina (8), la acción de mediadores como el óxido nítrico (8), la disminución de receptores opioides centrales (16), etc.

De todo esto, un punto importante a tener en cuenta es que todas las patologías citadas no serían nada más que posibles consecuencias potencialmente desarrollables a lo largo de la vida. Con lo cual lo que queremos subrayar es que no nos estamos enfrentando a la efectiva aparición de enfermedades, sino a un aumento de la vulnerabilidad y predisposición bajo el efecto del estrés prenatal (1,3,8,12,14,17).

Aún más esperanza y tranquilidad nos da el hecho de saber que el periodo de programación se extiende en la vida postnatal, y que tales efectos podrían revertir con una crianza positiva capaz de compensar los efectos negativos del estrés durante la gestación (1,4).

7. Conclusiones

I. Los trabajos analizados confirman que el estrés prenatal, tanto en humanos como en animales experimentales, es un factor de riesgo que a largo plazo puede predisponer a sufrir enfermedades neurocomportamentales, cardiometabólicas, endocrinológicas y alteraciones del sistema inmunitario.

En cambio, a corto plazo podría afectar al recién nacido determinando su prematuridad, bajo peso al nacer y disminución de la circunferencia craneal.

II. El mecanismo de actuación principal del estrés prenatal se basa sobre la alteración del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal aumentando los niveles de cortisol en sangre. Estos son los responsables fundamentales de la reprogramación fetal.

III. El proceso de reprogramación es explicado principalmente por cambios epigenéticos que influenciarían la expresión genética. Los genes más estudiados que han demostrado una mayor asociación son el NR3C1 gen del receptor de glucocorticoides, y el gen de la enzima 11 β HSD2.

IV. La presencia de muchos estudios con resultados diferentes y la falta de evidencia definitiva, hacen que se propongan varias teorías, intentando explicar y averiguar otros posibles mecanismos implicados. En esta dirección apuntan muchas de las últimas investigaciones, también con el objetivo de poder proponer estrategias preventivas.

V. Como evidencian muchos investigadores, la variabilidad de los estudios depende de muchos factores a tener en cuenta a la hora de planificar un proyecto experimental, como: el tipo de estrés, el período de gestación afectado, la duración del estímulo, su intensidad y el sexo de la descendencia.

VI. El tipo de investigaciones analizado tiene algunos puntos débiles derivados de:

- la diversidad en las respuestas individuales al mismo estímulo;

- las diferencias entre los datos obtenidos de la experimentación animal y la clínica humana, marcada fundamentalmente por la falta de componente psicológico en los animales, en los cuales el estrés se genera básicamente con modelos de restricción;
- la dificultad de las mediciones de parámetros intrauterinos;
- los datos obtenidos en humanos se basan sobre medidas de memoria retrospectiva de las gestantes.

Estos puntos deberán ser revisados en el futuro.

VII. El periodo ventana de programación temprana se extiende en la vida postnatal hasta los primeros años de vida. Varios autores hablan entonces de la posible reversión de estos efectos, gracias a la presencia de un cuidado postnatal capaz de compensar los déficits generados.

8. Bibliografía

1. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):17–22.
2. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction*. 2013;146(5):R175-89.
3. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*. 2011;59(3):279–89.
4. Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(10):943–56.
5. Lazinski MJ, Shea AK, Steiner M. Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11(5–6):363–75.
6. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. *Epigenetics*. 2015;10(10):893–902.
7. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):403–11.
8. Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res*. 2016;109:64–73.
9. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal Programming of Mental Illness: Current Understanding of Relationship and Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):5.
10. Avitsur R, Levy S, Goren N, Grinshpahet R. Early adversity, immunity and infectious disease. *Stress*. 2015;18(3):289–96.

11. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):391–402.
12. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):106–15.
13. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:366–75.
14. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: Two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(1):1–11.
15. Wyrwoll CS, Holmes MC. Prenatal Excess Glucocorticoid Exposure and Adult Affective Disorders: A Role for Serotonergic and Catecholamine Pathways. *Neuroendocrinology*. 2012;95(1):47–55.
16. Brunton PJ. Resetting the Dynamic Range of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Responses Through Pregnancy. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(11):1198–213.
17. Palagini L, Drake CL, Gehrman P, Meerlo P, Riemann D. Early-life origin of adult insomnia: does prenatal-early-life stress play a role? *Sleep Med*. 2015;16(4):446–56.
18. Barrett ES, Swan SH. Stress and Androgen Activity During Fetal Development. *Endocrinology*. 2015;156(10):3435–41.
19. Medsker B, Forno E, Simhan H, Celedón JC. Prenatal Stress, Prematurity, and Asthma. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(12):773–9.
20. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol*. 2015;39:28–37.

Anexo 1

Nº	AUTOR	ARTÍCULO	CONCEPTOS
1	Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K	Prenatal stress and the programming of the HPA axis. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Los efectos adversos que más han destacado han sido los síntomas de TDAH y el aumento del comportamiento ansioso. • Importante el tipo de factor estresante y el periodo gestacional en el que se ha aplicado el estímulo, como también la intensidad y la duración. Los efectos varían según el tipo de estrés y además podrían implicar mecanismos fisiopatológicos diferentes entre ellos. • Los efectos podrían revertir con una crianza postnatal positiva, entonces el periodo de programación se extiende. • Transmisión transgeneracional: los cambios podrían afectar también los ovocitos y el espermatozoides, transmitiéndose esta predisposición a la siguiente generación. • Los procesos de reprogramación del eje HPA son desconocidos pero se piensa en una alteración a nivel de la placenta que permita el paso de mayor cantidad de cortisol al feto.
2	Brunton P	Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> • El aumento de CRH puede inhibir GnRh y disminuir los niveles de progesterona, de manera que, si esto ocurre al principio de la gestación podrían producirse abortos espontáneos. • En fases más tardías de la gestación en cambio, produciría sobre todo un comportamiento ansioso y tipo depresivo principalmente en varones. • Las diferencias entre sexos podrían explicarse por la presencia de dos receptores CRH: CRH1 tendría efecto ansiogénico, mientras CRH2 ansiolítico. Una diferencia en la expresión de estos receptores según sexo nos podría dar una explicación de los efectos sexo-dependientes. • Mecanismo: SNA con la liberación de catecolaminas podría producir una vasoconstricción de los vasos placentarios generando una situación de hipoxia fetal. Esta situación activaría el eje HPA influyendo sobre la reprogramación fetal. • La allopregnanolona es capaz de inhibir la acción del eje HPA y sus niveles podrían estar bajos en situaciones de estrés prolongado. La administración concomitante con el estrés podría prevenir sus efectos.
3	Harris A, Seckl J	Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación con bajo peso al nacer. No se considera directamente como causa de enfermedades, pero sí indirectamente parece estar relacionado con el proceso de programación fetal.

		(2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Los glucocorticoides favorecen el correcto desarrollo cerebral mediante el proceso de maduración, remodelación axonal y dendrítica. • 11bHSD2 • Consecuencias neurocomportamentales con alteración de procesos cognitivos, aumento de ansiedad, reactividad al estrés y alteración del desarrollo cerebral. Comportamiento agresivo, antisocial, y depresión. Hiperreactividad emocional asociada a alteraciones a nivel de la amígdala. • Influencia también por parte de las catecolaminas que incluso pueden estar implicadas en la regulación de la enzima 11bHSD2. • Los receptores de glucocorticoides están presentes en muchas células diferentes, pero en cada una están regulados de manera específica dependiendo del tipo de tejido. Por esta razón la región promotora de estos genes es diferente según el tejido, y la que más se ha asociado a la modificación del hipocampo por manipulaciones perinatales es la expresión del exón 17. • Programación transgeneracional: hay modificaciones epigenéticas que se pueden mantener estables en la línea germinal y ser transmitidas a su descendencia.
4	Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C.	Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. (2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias <ul style="list-style-type: none"> - Neuroanatómicas: disminución de la materia gris, alteración corteza prefrontal, hipocampo y amígdala - Neurocomportamentales: alteración del comportamiento, comportamiento tipo depresivo, aumento de la ansiedad, problemas emocionales o cognitivos, disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución de la atención, susceptibilidad a psicopatología y TDAH. - Metabólicos y endocrinos: obesidad, síndrome metabólico y DM (intolerancia a la glucosa). • Estrés como factor de riesgo del RN prematuro y bajo peso al nacer. • Alteración del eje HPA fetal determinando su hiperactividad. • El estrés materno programa la descendencia mediante las concentraciones de cortisol. • El estrés no es determinante solo al final de la gestación, tiene gran interés incluso al principio, antes del desarrollo cerebral y neuroendocrino. Por ejemplo inhibiendo la enzima 11bHSD2 al principio de la gestación. • El estrés crónico alteraría los mecanismos de

			<p>protección fetal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - respuesta disminuida frente al estrés en gestantes - enzima 11bHSD2 • El aumento de las concentraciones de cortisol no es el único mecanismo implicado, no lo explicaría todo. Otros posibles mecanismos: <ul style="list-style-type: none"> - SNA - Alteración del sistema inmune con aumento de citoquinas proinflamatorias - Alteración de la microbiota intestinal y vaginal - Epigenética • Los cuidados postnatales podrían tener un efecto compensatorio sobre los efectos negativos del estrés prenatal.
5	Lazinski MJ, Shea AK, Steiner M	Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción SNS y HPA. • El aumento de la actividad del SNS puede generar cambios en los circuitos neuronales. Además el aumento de NE y Epi se asocia a un aumento del ritmo cardíaco fetal y consecuentemente una disminución en la variabilidad del mismo ritmo. Incapacidad del nodo sinusal para responder a cambios externos. Estrés → disminución HRV. • Consecuencias: <ul style="list-style-type: none"> - prematuridad, bajo peso al nacer y reducción de la circunferencia craneal. Estos efectos a su vez se han relacionado con efectos neuroanatómicos y neurocomportamentales como la reducción del hipocampo con consecuente alteración de la memoria y de la orientación espacial, alteración de la habilidad cognitiva, problemas comportamentales y en las relaciones sociales, incremento de estrés psicológico, depresión e hiperactividad, irritabilidad del RN con inconsolabilidad y llanto excesivo con peor temperamento del niño. • Frente a un estímulo leve-moderado podría tener lugar una respuesta adaptativa como ventaja en cuanto tal estímulo actuaría como factor estimulante de la maduración. • HPA, 11bHSD2: incluso la norepinefrina y la epinefrina podrían estar implicadas en la regulación de su expresión. • Importancia del periodo de la gestación en el que actúa el estímulo: mayor vulnerabilidad si el estrés se aplica al principio de la gestación. • Problemas: dificultad en medir el componente psicológico en las gestantes.

6	Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L	Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias: alteraciones metabólicas, cardiovasculares y neurocomportamentales. • Hiperactivación del eje HPA debido a una reducción en la expresión de los GRs mediante mecanismo de metilación de una zona en concreto de CpG en el exón 1_F del gen NR3C1. • 11bHSD2 asociada con bajo peso al nacer. • Diferencias en placenta según sexo.
7	Moisiadis V, Matthews S	Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. (2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismos de protección de transferencia de glucocorticoides madre-feto: <ul style="list-style-type: none"> - Enzima 11bHSD2 - P-glicoproteína • Los glucocorticoides endógenos pueden inhibir la producción de lactógeno placentario determinando una alteración de la vascularización de la placenta con consecuente reducción de transferencia de nutrientes al feto. • Diferencias en placenta según sexo. • Reducción de GRs y MRs en hipotálamo, corteza prefrontal y sistema límbico. • Asociación entre altos niveles de cortisol y reducción de los telómeros por acción de la enzima telomerasa. • Mecanismo <ul style="list-style-type: none"> - Epigenética: metilación de la región promotora de gen NR3C1 y de 11bHSD2. Los GC generan cambios epigenéticos mediante varios mecanismos, pero el más importante consiste en su unión con un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE) que se encuentra en la región promotora, alterando su metilación. • Programación transgeneracional: alteración del eje HPA fetal, probablemente se vuelve a adaptar a una situación similar en su siguiente gestación alterando a su vez el eje hormonal de su descendencia.
8	Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA	Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias <ul style="list-style-type: none"> - Bajo peso y disminución del tiempo de gestación - Neuroanatómicas: cambio a largo plazo en el sistema glutamatérgico en el hipocampo, alterando la transmisión sináptica en el cerebro adulto - Neurocomportamentales: ansiedad, adicción a drogas, comportamiento depresivo, hiperactividad motora, alteración aprendizaje y memoria, déficit en comportamiento social

			<ul style="list-style-type: none"> - Alteración sistema inmune - Metabólicas: alteraciones cardiovasculares, obesidad y DM • Estrés: <ul style="list-style-type: none"> - HPA → cortisol - SNA → catecolaminas - SI → citoquinas • Activación NPV (hipotálamo) hipercativando el eje HPA: el cortisol se une a los receptores MRs que mantienen el tono basal del eje HPA y GRs que actúan sobre la transcripción regulando la retroalimentación negativa. El estrés inhibe la retroalimentación mediante la disminución de MRs y GRs en el hipocampo. • Las hormonas son esenciales en el desarrollo de las regiones cerebrales determinando la diferenciación sexual. • Alteración de los mecanismos de protección. • El cortisol estimula el CRH placentario. • Otros mecanismos: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Oxitocina</u> como hormona reguladora del estrés disminuyendo la activación del eje HPA. Si el estímulo es mantenido el exceso de cortisol disminuye la expresión de los receptores de oxitocina alterando su sistema regulador. - <u>Factores neurotróficos</u> como reguladores de la neuroplasticidad (BDNF el más abundante). Podría estar implicado en el desarrollo placentario y pasar al feto influyendo sobre su desarrollo cerebral. Reducción del número de receptores en el hipocampo con repercusiones sobre la memoria. - <u>Oxido nítrico</u> liberado por estimulación de los receptores NMDA e implicado en procesos de aprendizaje y memoria, y enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión. El estrés aumenta la actividad de la enzima NO sintetasa generando un mecanismo neurotóxico en el cerebelo con alteración de la memoria. - <u>Epigenética</u>: Metilación del exón IV como regulador del factor neurotrófico alterando la neuroplaticidad en el hipocampo. Metilación de genes de receptores glutamato en hipocampo y corteza prefrontal (farmacología epigenética).
9	Kim D, Bale T, Epperson C	Prenatal Programming of Mental Illness: Current	<ul style="list-style-type: none"> • Importancia del tipo de estrés, momento en la gestación y sexo de la progenie. • El estrés en el 1º trimestre aumenta el riesgo de esquizofrenia sobre todo en varones.

		Understanding of Relationship and Mechanisms. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • En el 3° trimestre aumenta el riesgo de TDAH sobre todo en preadolescencia. • La ansiedad materna aumenta el comportamiento ansioso en varones. • Los estudios en animales tienen resultados diferentes entre ellos y además no tienen en cuenta el factor psicológico del estrés humano. • Las alteraciones estudiadas se han visto en la infancia pero no se sabe si persisten en edad adulta. • Periodo post Barker: el útero puede ser tan importante como el hogar. • El posible mecanismo de actuación sería por la alteración del eje HPA junto con la alteración de la inmunidad, que explicarían cambios epigenéticos.
10	Avitsur R, Levy S, Goren N, Grinshpahet R	Early adversity, immunity and infectious disease. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias: <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del Sistema Inmune y vulnerabilidad a infecciones, aumento de la probabilidad de asma y eccema en los 2 primeros años de vida. • Aumento de TH2 → IL4, IL6, IL10, IFNγ • Acortamiento telomérico. • Inmunosupresión con disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos y disminución de la colonización de la flora intestinal con aumento de la susceptibilidad a contraer infecciones. • Mecanismos <ul style="list-style-type: none"> - <u>Hormonas HPA</u>: casi todas las células inmunes tienen receptores para hormonas HPA, capaces de suprimir la respuesta inmune como la liberación de citoquinas, la proliferación de leucocitos y fagocitosis. Las hormonas HPA son importantes reguladoras del SI. - <u>Epigenética</u>: los cambios epigenéticos pueden afectar el desarrollo de órganos inmunitarios. - La inmunodepresión materna producida por el estrés puede aumentar la posibilidad de tener infecciones con repercusiones sobre el feto. • La importancia de cuidados maternos en el periodo neonatal para el desarrollo del eje HPA y su recuperación. • Conclusión: la vulnerabilidad a infecciones puede deberse a factores estresantes antes del nacimiento. • Problemas: el estrés humano es muy diferente del animal en cuanto a factores psicológicos. El modelo animal se basa sobre restricciones físicas y ambientales.
11	Moisiadis V, Matthews S	Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. (2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la susceptibilidad de las siguientes alteraciones <ul style="list-style-type: none"> - Neurocomportamentales: deterioro cognitivo, disminución de la memoria de trabajo y del lenguaje, reducción de la flexibilidad mental y

			<p>velocidad de procesamiento, déficit de atención y reducción de la inteligencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metabólicas: reducción del crecimiento fetal, síndrome metabólico (DM, obesidad, HTA, dislipemia) - Endocrinológicas: hiperactivación del eje HPA - Cardiovasculares - Reproductoras <ul style="list-style-type: none"> • Este aumento de susceptibilidad tiene lugar por la gran afinidad de los glucocorticoides hacia algunos órganos en concreto como: cerebro, tiroides, hipófisis y riñón. • Hiperactivación del eje HPA con fallo en el mecanismo de retroalimentación negativa. • Factores influyentes sobre los resultados: tiempo de exposición al estrés, momento de la gestación y tipo de estrés.
12	Duthie L, Reynolds RM	Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Eje HPA e hiperreactividad. Aumento de CRH placentario. • Enzima 11bHSD2 como mecanismo protector. • Consecuencias: prematuridad, bajo peso, reducción circunferencia craneal, neurocomportamentales con aumento de distracción, psiquiátricas y metabólicas. • Las intervenciones postnatales, como los cuidados maternos, pueden compensar estas alteraciones.
13	Entringer S, Buss C, Wadhwa PD	Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias: <ul style="list-style-type: none"> - RN prematuro y bajo peso al nacer - Reducción del volumen de la materia gris (corteza prefrontal, premotora, temporal y cerebelo) - Aumento IMC, obesidad, resistencia a insulina (DM 2) y síndrome metabólico - Alteración de la función inmune con prevalencia de la respuesta TH2 → aumento y predisposición a asma y enfermedades autoinmunes - Alteraciones endocrinas como el aumento de ACTH • El cortisol materno altera el eje HPA fetal con implicación de la enzima 11bHSD2, CRH placentario y aumento del volumen de la amígdala derecha en mujeres, que podría relacionarse con alteraciones afectivas. • Otras teorías Longitud telomérica: primer experimento que lo demuestra. El estrés actuaría sobre la reprogramación fetal influyendo sobre la longitud telomérica y favoreciendo un acortamiento de los

			<p>telómeros al principio de la vida. Podría explicar el aumento de vulnerabilidad a enfermedades metabólicas y neuropsiquiátricas de estos sujetos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas de estos estudios: suelen basarse sobre una medida de memoria retrospectiva; no todos los individuos responden al estrés con la misma intensidad con lo cual también las consecuencias tendrán una intensidad diferente.
14	Reynolds R	<p>Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: Two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. (2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1° estudio en humanos que intenta demostrar la asociación entre el bajo peso al nacer y los factores de riesgo cardiovasculares en adultos. • Glucocorticoides como mediadores de la programación prenatal de enfermedades. Tienen receptores en muchos tejidos y son capaces de afectar funciones fisiológicas como el metabolismo, la presión sanguínea, el sistema inmune, la homeostasis electrolítica y el aumento de la demanda energética. Están implicados además en el desarrollo cerebral, el crecimiento fetal y la maduración de órganos. • El estrés materno influye sobre el bajo peso al nacer y la duración de la gestación que se acorta. • El feto es capaz de responder a los estímulos mandando señales a la placenta y regulando su propio peso. Aumenta la CRH placentaria para aumentar el aporte de glucosa frente a un incremento de la demanda metabólica. • Consecuencias: <ul style="list-style-type: none"> - El aumento de cortisol además se relaciona con alteraciones cardiometabólicas como el aumento de la glucosa, la resistencia a insulina, el aumento de la presión sanguínea y la dislipemia. - Trastornos cerebrales como la reducción de la circunferencia craneal, déficit de atención y aumento de la distracción en adolescentes, disminución de la habilidad verbal, visuoespacial y memoria narrativa. Se ha asociado también a un aumento de la amígdala derecha relacionada con la memoria emocional incluyendo miedos, depresión y ansiedad. • Mecanismos: <ul style="list-style-type: none"> - 11bHSD1 es capaz de reactivar la cortisona inactiva y en un pequeño estudio se ha visto que la administración de inhibidor de la 11bHSD1 mejora la fluidez verbal y memoria verbal - Epigenética

15	Wyrwoll C, Holmes M	Prenatal Excess Glucocorticoid Exposure and Adult Affective Disorders: A Role for Serotonergic and Catecholamine Pathways. (2012)	<ul style="list-style-type: none"> • La alteración de la vía serotoninérgica y de catecolaminas puede colaborar con la alteración del eje HPA produciendo alteraciones sobre el comportamiento, principalmente aumentando la ansiedad y generando un comportamiento tipo depresivo. Todo esto ha sido estudiado en modelos de animales con inhibición de 11bHSD2. • Programación fetal: <ul style="list-style-type: none"> - Acción de glucocorticoides que están involucrados en la remodelación axonal y dendrítica programando también la muerte neuronal. El hipocampo es una de las áreas más sensible, donde tiene lugar una degeneración neuronal con reducción de su volumen. Además afectan el normal desarrollo de la vascularización placentaria afectando aminoácidos y transportadores de glucosa (bajo peso). - Papel clave de la placenta como fuente de serotonina para el desarrollo del prosencéfalo fetal. • La alteración de la vía serotoninérgica y de catecolaminas aumenta la liberación de serotonina y disminuye su recaptación disminuyendo el nivel de transportadores en el hipocampo. Otros estudios demuestran una disminución de los receptores serotoninérgicos en el hipocampo en varones, con consecuente comportamiento tipo depresivo.
16	Brunton P	Resetting the dynamic range of hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress responses through pregnancy. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Cosecuencias <ul style="list-style-type: none"> - Neurocomportamentales: comportamiento ansioso, depresivo, hiperactividad, alteración del comportamiento social y reproductor, aumento de predisposición a patología psiquiátrica. Alteración en desarrollo neuronal - Cardiometabólicas: bajo peso, resistencia a insulina, hipertensión, obesidad. • Mecanismos <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la expresión de GRs y MRs en el hipocampo - Disminución de la 11bHSD2 - Disminución de la expresión de receptores opioides centrales. Las b-endorfinas son capaces de inhibir la liberación de CRH como mecanismo de control de hiperactivación del eje HPA. La falta de estos receptores permitiría la hiperactividad del eje. - SNA: el aumento de noradrenalina podría pasar al feto influyendo sobre su reprogramación. Pueden participar también las b-endorfinas producidas por la hiperactividad adrenal

			(médula). Además las catecolaminas pueden afectar la vasoconstricción placentaria generando una situación de estrés fetal y generar una hiperactivación de su eje HPA.
17	Palagini L, Drake C, Gehrman P	Early-life origin of adult insomnia: does prenatal-early-life stress play a role? (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencia: cambio en la arquitectura del sueño dando lugar a un sueño más fragmentado. • Mecanismo: aletración del eje HPA con aumento de cortisol sin tener en cuenta los ritmos circadianos; cambios epigenéticos que llevan a una disminución de la neuroplasticidad sobre todo a nivel del hipocampo, disminuyendo su neurogénesis. Estudios recientes han demostrado la asociación entre el insomnio y la disminución de la neurogénesis en el hipocampo. • Estos cambios pueden persistir en la vida adulta con el insomnio.
18	Barrett E, Swan S	Stress and Androgen Activity During Fetal Development. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • La alteración del eje HPA se repercutiría también sobre la alteración de las hormonas androgénicas (concentración de testosterona). • La asociación entre el estrés y sus efectos son sexo-dependientes. • En las mujeres podría verificarse una masculinización del tracto reproductor durante su desarrollo y del comportamiento. • Problemas con medición de parámetros intrauterinos. • Todavía se sabe muy poco sobre los mecanismos implicados y no hay evidencias muy claras. Hacen falta investigaciones futuras.
19	Medsker B, Forno E, Simhan H, Celedón JC	Prenatal Stress, Prematurity, and Asthma. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Estrés → prematuridad y asma. • Fisiología del eje HPA. • CRH placentario regulado por retroalimentación positiva al final de la gestación sobre todo, para favorecer el parto. • 11bHSD2. • Estrés y prematuridad: <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del eje HPA → aumento de cortisol → aumento de CRH → parto - Alteración del Sistema inmune → aumento de la probabilidad de infecciones vaginales y de parto - Infección/estrés generan un desequilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias aumentando la producción de prostaglandinas (PG) y riesgo de parto prematuro. • Estrés prenatal y asma: <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de citoquinas por aumento de la respuesta TH2 → IL4, IL13 y aumento de IgE. - La alteración del eje HPA aumenta la metilación de los genes NR3C1 y de GRs.

			Aumento de cortisol y número de eosinófilos en el lavado broncoalveolar. Estos dos factores pueden alterar el desarrollo pulmonar.
20	Nugent B, Bale T	The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Estrés → alteración del eje HPA → aumento de cortisol → disminución de la expresión de 11bHSD2 y NR3C1. • La enzima O-N-acetylglucosamina transferasa (OGT) podría ser un mediador de los procesos epigenéticos de metilación, alterando procesos de señalización intracelular que promoverían cambios como la metilación de histonas. • La OGT localizándose en el cromosoma X y escapándose a su inactivación, podría explicar las diferencias de sexo. • Se ha visto una disminución de la OGT en varones de madres con estrés.